



CASO CLÍNICO

Mutação de novo causadora de doença de Fabry em paciente do sexo feminino

Emanuel Correia^{a,*}, Joana Vidinha^b, Bruno Rodrigues^a, Luís Santos^a, Davide Moreira^a, Jesus Garrido^b, M. Clara Sá Miranda^c, Costa Cabral^a, Oliveira Santos^a

^aServiço de Cardiologia, Centro Hospitalar Tondela Viseu, Portugal

^bServiço de Nefrologia, Centro Hospitalar Tondela Viseu, Portugal

^cUNILIFE, Instituto Biologia Molecular e Celular, Porto, Portugal

Recebido a 9 de setembro de 2010; aceite a 2 de março de 2011

PALAVRAS-CHAVE

Doença de Fabry;
Miocardiopatias;
Hipertrofia ventricular
esquerda;
2D *Strain*;
Genética

Resumo A doença de Fabry é causada por acumulação intracelular de glicosíngolipídios em vários tecidos, secundária a mutações no gene GLA (Xq22).

Classicamente descrita como afectando homens hemizigotos sem actividade residual de alfa-galactosidase-A, sabe-se hoje afectar ambos os sexos com manifestações mais tardias e frustradas no feminino. Associa-se a sintomas neurológicos, cutâneos (angioqueratomas), renais, cardiovasculares (hipertrofia ventricular esquerda, alterações do ritmo e espessamento valvular), cocleo-vestibulares e cerebrovasculares.

Na ausência de tratamento ocorre dano progressivo de órgãos vitais: doença renal terminal e complicações cardiovasculares e cerebrovasculares potencialmente fatais, implicando redução da qualidade e esperança de vida.

Descreve-se o caso de doente do sexo feminino, com antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC) isquémico criptogénico com 38 anos e insuficiência renal crónica (IRC) com proteinúria, que se apresenta no serviço de urgência com fibrilhação auricular. O estudo ecocardiográfico revelou hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo com disfunção diastólica e diminuição do *strain* longitudinal basal. Englobada num protocolo, de rastreio, foi-lhe diagnosticada doença de Fabry e identificada uma mutação não descrita previamente.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

*Autor para correspondência.

Correio eletrónico: emanuelbaptista@gmail.com (E. Correia).

KEYWORDS

Fabry disease;
 Cardiomyopathies;
 Left ventricular
 hypertrophy;
 Speckle tracking;
 Genetics

Description of a new mutation in a female patient with Fabry disease

Abstract Fabry disease is caused by intracellular accumulation of glycosphingolipids in various tissues, secondary to mutations in the *GLA* gene (Xq22).

Classically described as affecting hemizygous males with no residual alpha-galactosidase A activity, it is now known to affect both sexes, with later and less severe manifestations in females. The manifestations of this disease are systemic: neurological, cutaneous (angiokeratomas), renal, cardiovascular (left ventricular hypertrophy, valve thickening or rhythm disturbances), cochlear-vestibular, and cerebrovascular. In the absence of treatment there is progressive damage to vital organs with renal failure, stroke, heart failure or rhythm perturbations, leading to severe impairment of quality of life as well as reduced life expectancy.

We describe the case of a female patient with a history of cryptogenic ischemic stroke at the age of 38 years and chronic renal failure with proteinuria, who presented to the emergency room with atrial fibrillation. The echocardiogram revealed concentric left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction and decreased longitudinal strain in the basal septum.

In the context of a screening protocol, she was diagnosed with Fabry disease and a previously undescribed mutation was identified.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A Doença de Fabry (DF) é a segunda doença de armazenamento lisossomal mais frequente a seguir à Doença de Gaucher. Ocorre devido à acumulação progressiva de globotriaosilceramida (Gb3) por deficiência da hidrolase lisossómica alfa-galactosidase A (GLA) conduzindo à disfunção progressiva dos vários órgãos. A GLA é responsável pela clivagem hidrolítica da galactose terminal do Gb3¹.

Foram descritas mais de 350 mutações no gene da GLA no braço longo do cromossoma X (Xq22). As mutações são frequentemente «privadas» (restringidas a uma ou poucas famílias). A frequência de mutações de novo é estimada em 10%².

A herança da DF segue um padrão ligado ao X: homens hemizigóticos desenvolvem a doença clássica e as mulheres heterozigotas têm doença mais ligeira e de início mais tardio; presume-se que nelas ocorrerá um processo de inactivação randómica do cromossoma X com o alelo normal.

Prevalência

Apesar da prevalência estimada ser de 1:17 000 a 1:117 000 em homens caucasianos, o amplo padrão de manifestações clínicas, muitas vezes inespecíficas, e a limitada experiência da maioria dos clínicos em relação à DF, podem subestimar estes valores. Um rastreio em recém-nascidos encontrou prevalência de 1:4000³.

Rastreios efectuados em populações específicas mostram valores de prevalência superiores: 0,16-1,2% em doentes renais crónicos (DRC) em hemodiálise⁴; 4,9% em homens e 2,4% em mulheres com idade inferior a 50 anos que sofreram acidente vascular cerebral (AVC) criptogénico⁵; até 7% dos homens e 12% das mulheres com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) inexplicada⁶.

Clínica

Apesar da maioria dos sintomas, terem início na infância, o diagnóstico clínico é frequentemente atrasado durante décadas ou ignorado. Nos homens as primeiras manifestações da doença ocorrem entre os 4 e 10 anos com acroparestesias e dor, crises febris, hipohidrose, intolerância ao calor, alterações gastrointestinais (diarreia, náuseas, vômitos), angioqueratomas cutâneos e alterações da córnea. A partir da segunda década de vida, desenvolvem proteinúria e manifestações neurológicas; o envolvimento cardíaco só se torna manifesto a partir da terceira e quarta décadas de vida contribuindo para a morbi-mortalidade. No sexo feminino as manifestações ocorrem mais tarde e podem ser mais frustrantes^{6,7}.

Envolvimento cardíaco

A Gb3 acumula-se nos miócitos, células do sistema de condução, fibroblastos valvulares, células endoteliais e células musculares lisas vasculares. Contudo, a acumulação crónica de Gb3 no coração contribui apenas com 1-2% da massa cardíaca total. Postula-se que esta acumulação origina disfunção celular por vias de sinalização intracelular que levam a hipertrofia, apoptose, necrose e fibrose. A isquemia causada pela deposição no endotélio vascular e pela disfunção mitocondrial pode também desempenhar um papel no envolvimento cardíaco.

No registo internacional FOS (Fabry Outcome Survey), sintomas cardíacos (incluindo angina, dispneia, palpitações e síncope) foram reportados em 69% dos homens e 65% das mulheres afectados⁸. HVE é a manifestação cardíaca mais frequente da DF, correlacionando-se com a idade em ambos os sexos, mas sendo mais precoce nos homens. Encontra-se relação inversa entre a função renal e o grau de HVE⁸. Apesar do padrão de hipertrofia ser tipicamente

concêntrico, em 5% dos casos ocorre hipertrofia assimétrica podendo simular miocardiopatia hipertrófica (MCH)⁹. A presença de HVE associa-se a maior prevalência de sintomas cardíacos, arritmias e doença valvular.

O ECG mostra critérios de voltagem para HVE e/ou anomalias da repolariza o ventricular (que poderão ser mais precoces)⁶.

A ecocardiografia bidimensional   o exame de eleio para avaliar a espessura e morfologia das paredes do ventrículo esquerdo (VE). A aparência "binária" do endocárdio foi proposta como sendo um marcador específico e sensível para DF em pacientes com HVE, apesar de não reunir consenso e haver grande variabilidade inter-observador¹⁰. A hipertrofia do ventrículo direito (HVD) ocorre em cerca de um terço dos doentes, em associa o com HVE, afectando ambos os sexos e aumentando de frequência com o avançar da idade. A funo diastólica do VE está frequentemente afectada: 25% ter o altera o do relaxamento. O padrão de pseudonormaliza o ocorre menos frequentemente e o padrão restritivo   raro.

Os portadores da muta o têm velocidades diminuídas Sa, Ea e Aa no anel mitral septal e lateral antes do desenvolvimento da hipertrofia com deteriora o progressiva com o aumento desta. O papel do *strain* tecidular e *speckle tracking* está ainda em estudo.

A identifica o de áreas de fibrose por ressonância magnética cardíaca com realce tardio por gadolínio permite identificar um grupo de doentes com pior resposta   terapêutica de substitui o enzimática (TSE) e prognóstico.

Apesar de envolvimento valvular com fibrose, calcifica o e disfun o valvular em 14,6% dos doentes, este raramente exige substitui o valvular.

As queixas anginosas ocorrem frequentemente, apesar das artérias coronárias epicárdicas estarem obstruídas numa minoria de pacientes. Disfun o microvascular e endotelial, diminui o da reserva de fluxo coronária e aumento das exigências de oxig nio pelo miocárdio hipertrofiado serão os mecanismos subjacentes⁶.

Terapêutica

Sendo uma patologia com envolvimento multi-orgânico   essencial uma abordagem multidisciplinar.

Do ponto de vista cardíaco a terapêutica da angina de peito e da insuficiência cardíaca assenta nos mesmos princípios dos outros doentes com aten o particular ao efeito bradicardizante dos bloqueadores beta e dos canais de cálcio não hidropiridínicos. Em alguns doentes pode ser útil a realiza o de angiografia coronária para exclusão de doença epicárdica significativa. Em caso de insuficiência cardíaca terminal o transplante cardíaco   uma opo aceitável uma vez que a TSE impede a acumula o de Gb3 no enxerto⁹. A anticoagula o oral deve sempre ser considerada em doentes com fibrilha o auricular. O sotalolol deverá ser o anti-arrítmico de eleio uma vez que a amiodarona interfere com o metabolismo lisossômico. As indica es para implanta o de *pacemaker* e de cardioversor-desfibrilhador deverão seguir as normas das recomenda es internacionais. Considerando a escassez de informa o nesta popula o alguns autores têm sugerido a extrapola o dos critérios utilizados na MCH (referências).

Existem, desde 2001, duas formula es de agalsidase- , produzida a partir de linhas celulares humanas modificadas, e a agalsidase- , produzida em células ov ricas de hamsters chineses. Ambas as prepara es são administradas quinzenalmente em infusão endovenosa, sendo bem toleradas, com apenas ligeiras reac es infusionais. A TSE reduz os níveis de Gb3 no tecido cardíaco especialmente nas células endoteliais vasculares. A TSE pode levar   regressão da HVE e melhoria dos padrões de deforma o miocárdica regional¹¹.

Em investiga o clínica encontram-se moléculas que aumentam a actividade enzimática residual (chaperones) ou reduzem a forma o de Gb3 (inibidores de substrato), com o potencial de prevenir ou reverter o depósito clinicamente significativo de Gb3.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 48 anos, que recorre ao serviço de urgência por palpita es, documentando-se fibrilha o auricular (FA) com resposta ventricular rápida (110-120 bpm) (Figura 1).

Tentada conversão química a ritmo sinusal (RS) com perfusão de amiodarona por 48h e digoxina para controlo da FC, sob anticoagula o. Manteve-se em FA com resposta ventricular controlada de cerca de 80bpm. Teve alta medicada com B-bloqueador, com programa o de cardioversão eléctrica   posteriori.

O ECG   apresenta o (Figura 1) revela FA com resposta ventricular de 110bpm; aplanamento da onda T em I, avL, II, III, infradesnivelamento ST e inversão assimétrica da onda T de V4-V6 (sugestivas de sobrecarga ventricular esquerda).

Como antecedentes pessoais havia referência a realçar hipoacusia agravada desde há oito anos com necessidade de utiliza o de prótese auditiva; hipertensão arterial diagnosticada desde os 38 anos, AVC isqu mico criptog nico aos 38 anos, síndrome depressivo em tratamento há nove anos e doença osteoarticular degenerativa. Negava lesões cutâneas e intolerância ao frio ou calor, dores abdominais ou altera es do trânsito intestinal.

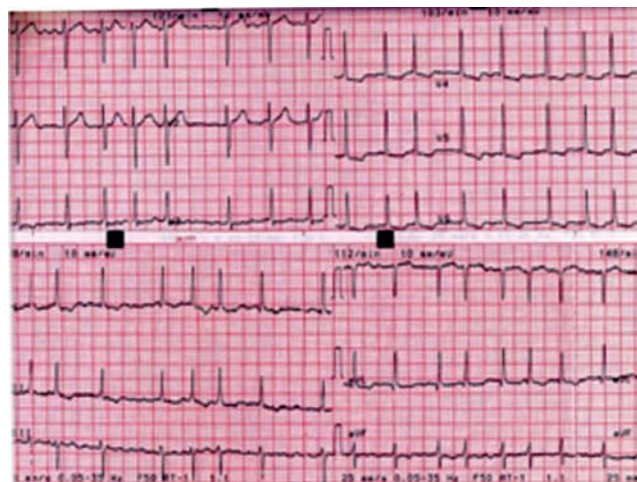


Figura 1 ECG 12 deriva es   admissão. De realçar FA, HVE com altera es sugestivas de sobrecarga.

Seguida em consulta de Nefrologia desde há dois anos por DRC (estádio 2), hipertensão arterial e proteinúria subnefrótica, controlada com inibidor da enzima de conversão da angiotensina. No decurso do estudo da DRC foi submetida a biópsia renal que sugeriu nefroangiosclerose hipertensiva.

Nos antecedentes familiares: pai falecido aos 76 anos de causa desconhecida, mãe falecida de morte súbita nocturna com 31 anos, irmão de 46 anos com história de transplante renal há 10 anos e problemas cardíacos desde a infância. Sem conhecimento ou contacto com outros membros da família.

O ecocardiograma revelou espessamento ligeiro das válvulas mitral, aórtica e tricúspide. Visualizou-se regurgitação ligeira por jacto central ao nível da válvula aórtica e dois jactos de regurgitação mitral, ambos ligeiros; apresenta insuficiência tricúspide moderada com pressão sistólica na artéria pulmonar estimada em 34 mmHG. Dilatação ligeira a moderada da aurícula esquerda. O ventrículo direito apresentava dimensões normais com paredes ligeiramente hipertrofiadas. O ventrículo esquerdo tinha dimensões normais com função sistólica mantida

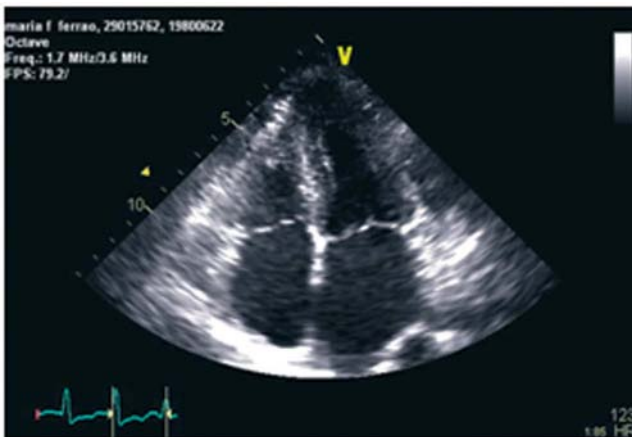


Figura 2 Ecocardiograma bidimensional em apical quatro câmaras. Dilatação da aurícula esquerda e hipertrofia do ventrículo esquerdo.

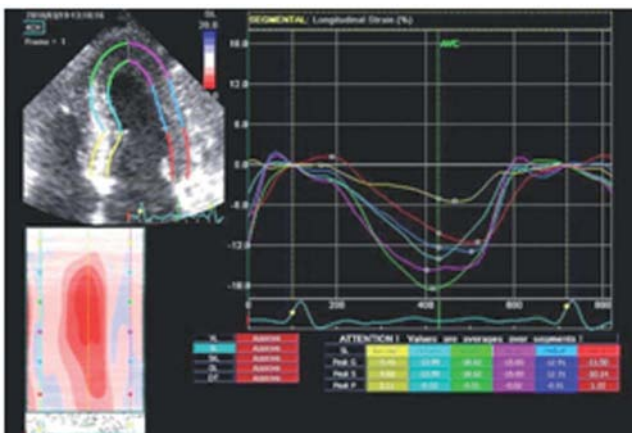


Figura 3 Strain longitudinal por 2D speckle tracking: diminuição acentuada do strain ao nível do septo basal.

(fracção de ejeção 60% pelo método de Simpson biplanar). Apresentava aumento da ecogenidade do endocárdio e o miocárdio encontrava-se espessado (septo interventricular de 13 mm e parede posterior ventricular esquerda de 12 mm) (Figura 2).

A análise da função diastólica evidenciou alteração do relaxamento e relação E/Em 14,4. As velocidades diastólicas do miocárdio anular estavam diminuídas ao nível do septo interventricular (Em 7 mm/seg) e no limite inferior do normal ao nível da parede lateral (Em 10 mm/seg).

A análise da deformação miocárdica longitudinal mostrou strain longitudinal aumentando da base para o ápex nas paredes septal e lateral, encontrando-se severamente diminuído (-5,41%) ao nível do SIV basal (Figura 3).

Dada a suspeita clínica de DF foi pedido o doseamento da alfa-galactosidase A através da técnica de *dried blood spot*. O valor encontra-se de 0,33 fez suspeitar de DF pelo que se avançou para a análise de genótipo. Foi encontrada deleção de Glu358 no gene GLA compatível com DF.

Neste momento medicada com ramipril + diurético, carvedilol, varfarina, sinvastatina e paroxetina.

Foi proposta TSE, estando a ser avaliada pelo Centro Nacional Coordenador do Diagnóstico e Tratamento das Doenças do Lisossoma.

Discussão

A doença de Fabry é causada pela deficiência na produção ou funcionamento da enzima Gal-A, levando à acumulação de Gb3 em vários tecidos e órgãos com disfunção progressiva destes. Apesar de ser considerada como rara, deve estar na mente do clínico quando, em presença de disfunção renal, cardíaca e cerebrovascular sobretudo em jovens adultos.

A nossa doente apresenta, do ponto de vista cardíaco, várias alterações típicas desta doença: espessamento valvular com regurgitação ligeira, hipertrofia do miocárdio de ambos os ventrículos e alterações do ritmo cardíaco: fibrilhação auricular com resposta ventricular de 110 bpm na admissão. A análise da deformação miocárdica revelou ao nível longitudinal padrão semelhante ao previamente descrito para a MCH.

A doente apresenta também manifestações renais e, ao nível do sistema nervoso central típicas da doença. O facto de ser uma mulher e apresentar níveis de Gal-A quase normais não invalida este diagnóstico. Nas mulheres mesmo com níveis de Gal-A normais deverá ser realizada pesquisa de mutações no gene GLA (Xq22).

O facto de se ter encontrado uma mutação não previamente descrita realça o facto de a maior parte das famílias possuir uma mutação «privada».

Este caso realça um dos aspectos presentes em grande parte dos doentes afectados: um grande atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico (10 anos no presente caso clínico). Apenas considerando a DF como diagnóstico diferencial nos doentes jovens com AVC, proteinúria ou com hipertrofia ventricular esquerda inexplicada nos permitirá o diagnóstico e início precoce da terapêutica adequada.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem.* 1963;238:3148.
2. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol.* 2004;337:319.
3. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79:31.
4. Breunig F, Wanner C. Update on Fabry disease: kidney involvement, renal progression and enzyme replacement therapy. *J Nephrol.* 2008;21:32-7.
5. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet.* 2005;366:1794-6.
6. O'Mahony C, Elliott P. Anderson-Fabry disease and the heart. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52:326-35.
7. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:236-42.
8. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007;28: 228-35.
9. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart.* 2007;93: 528-35.
10. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1663-71.
11. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation.* 2003;108:1299-301.